

ケトン食療法長期継続中の Dravet 症候群の検討

¹東京女子医科大学医学部小児科学²山脇女子短期大学栄養学部サカウチ マサコ オグニ ヒロカズ オグニミヤコ イトウ ヤスシ オオサワ マキコ
坂内 優子¹・小国 弘量¹・小国美也子^{1,2}・伊藤 康¹・大澤真木子¹

(受理 平成24年12月6日)

Clinical Analysis of Dravet Syndrome Patients Undergoing Successful Long-term Ketogenic-diet Therapy

Masako SAKAUCHI¹, Hirokazu OGUNI¹, Miyako OGUNI^{1,2},
Yasushi ITO¹ and Makiko OSAWA¹¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Yamawaki Gakuen Junior College Food Department

Objective: To review the long-term maintenance outcomes and adaptation validity of ketogenic diet therapy (KD) in patients with Dravet syndrome (DS).

Method: We investigated the age at starting KD, dietary contents, therapeutic effects, and side effects in 4 cases receiving continuous KD for more than 1 year.

Results: The subjects were 2 females and 2 males. Ages at the time of investigation ranged from 4 years 7 months to 11 years 4 months. The epilepsy onsets had been at 3-7 months of age. The clinical courses were intractable, and all cases had a history of status epilepticus. Furthermore, various seizure types had frequencies of more than one per day, despite treatment with 5-7, or more, types of antiepileptic drugs. Classic KD was introduced for 3 cases and the Atkins diet for one. The effects manifested within several days and the strength and duration of generalized tonic-clonic seizures decreased. However, effects on myoclonus or partial seizures were minimal. Furthermore, no cases achieved disappearance of seizures. Antiepileptic drug dose reduction was possible and there was an effect on psychological development concurrently with amelioration of seizures.

Conclusion: With KD alone, complete seizure control is difficult to obtain. However, seizure amelioration and reduced side effects with can be achieved with concurrent administration of a multiple drug regimen. Furthermore, psychogenic benefits can be expected, making introduction of KD worth attempting in DS patients.

Key Words: Dravet syndrome, ketogenic diet, Atkins diet, long-term maintenance, antiepileptic drugs

緒 言

Dravet 症候群 (Dravet syndrome : DS) は乳児期に主に有熱性の全身性强直間代発作 (generalized tonic-clonic seizure : GTCS) で発症し, その後の経過中に多彩な発作像を呈する難治性てんかん性脳症である¹⁾. 本疾患の正確な有病率は不明であるが, 2009年に我々が実施した全国調査²⁾では, てんかんおよび小児神経専門医が勤務する246施設へのアンケート調査において, のべ623例の患者の診療経験が確認されたにとどまり, 非常に稀なてんかん症候

群である. 東京女子医科大学病院小児科では過去30年間で109例の患者の診療経験があるが, いずれも治療抵抗性であり, 多種類の抗てんかん薬を駆使しても発作抑制が困難であるばかりか, 乳児期には発熱過敏性の全身けいれん重積を反復し, その都度入院治療や人工呼吸管理などの集中治療が必要になることもしばしば経験する. また, 他のてんかん症候群に比べ死亡率が高い (およそ10%)³⁾こともDS患者の管理上大きな問題点である. 我々の施設では, DSをはじめとする難治例てんかん患児に対してケ

Table 1 Clinical features of 4 patients

	No 1	No 2	No 3	No 4	Total
Gender	Girl	Boy	Boy	Girl	1 : 1
Age at onset	7 m	6 m	3 m	3 m	4.5 ± 2.5 m
Diet starting age	4 y 9 m	3 y 4 m	2 y 7 m	7 y 2 m	mean; 4 y 5 m
Diet continuance	7 y 1 m	1 y 8 m	4 y 9 m	3 y 2 m	mean; 4 y 2 m
Effect of Diet	Excellent	Good	Good	Good	Good
Side effects	PDD (?)	Sleepiness	None	Appetite loss	Mild-none
No of AED Before ⇒ After	4 ⇒ 2	4 ⇒ 2	4 ⇒ 1	4 ⇒ 2	Decrease
SCN1A mutation	Missense	Negative	Missense	Nonsense	

AED: antiepileptic drugs, PDD: pervasive developmental disorders

トン食治療を古くから導入し、それなりの効果を報告してきた^{4)~6)}。今回、ケトン食療法が有効であり長期間継続可能であったDS患児について検討し、その効果や問題点などについて考察した。

対象および方法

当科外来に通院加療中でDSの診断基準を満たした患児のうち、1年以上の期間ケトン食療法を継続中かつ2年以上当科外来で経過観察中の患児4例(男児2例, 女児2例)を対象とした。DS診断基準¹⁾とは、①生来健康な1歳未満の乳児期に発症②発症当初は有熱性または無熱性の全身性または交代性半身けいれんを主体とするが後にミオクロニー発作, 欠伸発作, 部分発作など多彩な発作型が出現する。③すべてのてんかん発作は抗てんかん薬治療に極めて抵抗性であり④2歳を過ぎたころより知的障害や失調歩行・錘体路徴候などの神経症状が出現してくる。⑤発症初期の脳波検査では明らかでないてんかん性異常波が見られないことが多く⑥家系内に熱性けいれんやてんかんの家族歴があることが多い、という6つの臨床的特徴を持つものとした。SCN1A遺伝子変異については、報告によるばらつきがあるもののDSのおよそ70~90%にSCN1A遺伝子変異があるとされているが、今回は変異の有無を診断基準には含めなかった。4例について、ケトン食導入以前の臨床経過と特徴、ケトン食療法の実際、治療効果および副作用などについて診療録の内容および患児家族からの聞き取りなどにより調査した。当科における難治性てんかんに対するケトン食療法導入基準の目安は、①適切な抗てんかん薬多剤併用治療を1年以上実施しても発作コントロール不良であること②抗てんかん薬による副作用が強く多剤併用または増量が困難であること、③患児に適切な食事習慣があり身体発育・維持に必要な経口栄養摂取が十分可能であること④家族が協力的であり食事療法に

ついて十分に理解し、自宅での食事管理が可能であることなどとした。また、基礎疾患として脂肪酸代謝異常がないことを確認し、乳児期からのバルプロ酸長期内服により二次性カルニチン欠乏状態にあると予測される患児にはカルニチンを補充しながらケトン食療法を実施した⁷⁾。ケトン食導入時は入院管理を原則とし、嘔吐や低血糖など導入早期の副作用を慎重に観察するとともに、管理栄養士による栄養指導や試験外泊による実際の食事作りなどを体験した後、自宅での家族によるケトン食療法が継続された。ケトン食療法の種類として、基本的にはよりケトーシスが強く抗てんかん効果が期待される古典的ケトン食療法を導入したが、制限が厳格であり維持が困難であることから患児や家族の状況に合わせて、より導入が容易でエネルギー・水分制限、蛋白制限が緩和されたアトキンス療法を選択する場合もあった。

結 果

対象症例4例の臨床的特徴をTable 1にまとめた。症例のてんかん発症月齢は3~7ヵ月(平均4.5ヵ月)、調査時年齢は5~11歳10ヵ月であった。SCN1A遺伝子検査は全例で実施され、2例でミスセンス変異、1例でナンセンス変異、1例は遺伝子変異なしであった。ケトン食療法導入年齢は2歳7ヵ月~7歳2ヵ月(平均4歳5ヵ月)であり、ケトン食治療継続期間は1年8ヵ月から最長で7年1ヵ月継続中であった。各症例に導入したケトン食療法の種類と内訳(Table 2)は、古典的ケトン食3例(症例1, 3, 4)、アトキンス療法1例(症例2)であった。以下に、各症例の詳細について示す。

1. 症例1(女児)(Fig. 1)

発症月齢: 0歳7ヵ月・入浴時の約1時間持続する右半身けいれんにて発症した。

臨床経過: 初発発作時に血液検査, 脳波, 頭部CT

Table 2 Dietary contents

No of Pt	Cal (Kcal)	Carbo-hydrate (g)	Fat (g)	Protein (g)	Ketone ratio
No 1	1,400	5	120	25	4 : 1
No 3	900	4.5	80	15	4 : 1
No 4	1,000	5	100	20	4 : 1
No 2 (AD)	Free	10	Free (ratio 2 : 1)		—

AD: Atkin's diet

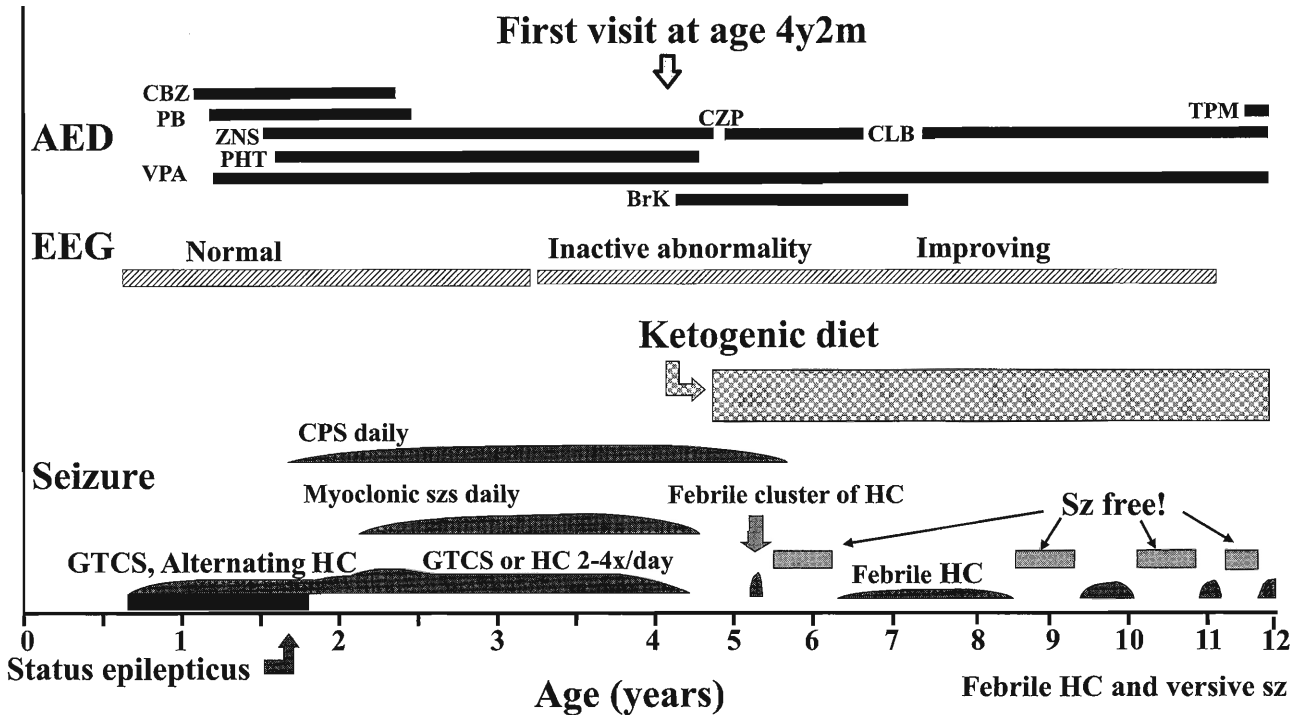


Fig. 1 Clinical course of patient No 1

CPS: complex partial seizures, HC: hemi convulsions, GTCS: generalized tonic-clonic seizures, AED: antiepileptic drugs, EEG: electroencephalography, CBZ: carbamazepine, PB: phenobarbital, ZNS: zonisamide, PHT: phenytoin, VPA: valproate, CZP: clonazepam, CLB: clobazam, BrK: bromide K, TPM: topiramate, Sz: seizures

検査施行されるも異常所見なく、半身けいれんであったためもやもや病を疑われMRI/MRA 検査も実施したが異常所見を認めず、神経学的発達も月齢相当正常であったために無治療で経過観察されていたが、0歳11ヵ月時に外出中の高温環境にて同様の右半身けいれん重積40分を認め、てんかんの診断にてCBZ (carbamazepine) 開始された。以後、5日~2週間間隔で発作頻発し、20分以上続く重積発作も月に数回みられるようになり、各種抗てんかん薬 (VPA (valproate), PHT (phenytoin), PB (phenobarbital), ZNS(zonisamide)) 調整にても効果不良であった。1歳7ヵ月時に突発性発疹罹患時にけいれ

ん重積から左半身不全麻痺の後遺症を残し、発達の退行も顕著になり始め、2歳時にDSと診断された。以後も発熱時には必ず全身けいれんまたは左右交代性半身けいれんを起し、2歳過ぎからはミオクローニー発作、複雑部分発作も出現した。治療抵抗性であることより4歳2ヵ月時に当科を紹介受診し、臭化カリウムを追加したところ重積発作は見られなくなり発作頻度も軽減した。しかし、発達の停滞や失調歩行、脳波上の基礎波の徐波化と活動性低下など発作以外の問題があり、抗てんかん薬多剤併用の副作用も考慮し、4歳9ヵ月よりケトン食導入を開始した。24時間の飢餓の後古典的ケトン食 (ケトン比

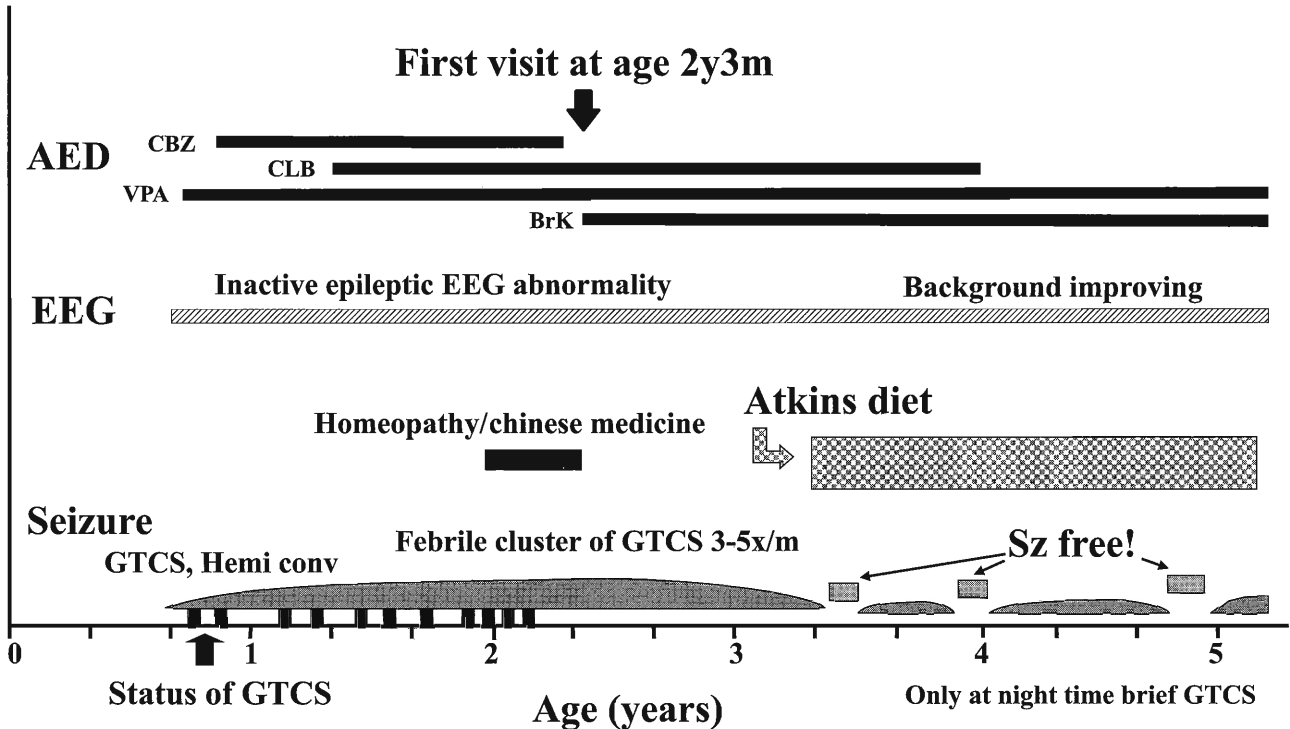


Fig. 2 Clinical course of patient No 2

AED: antiepileptic drugs, EEG: electroencephalography, CBZ: carbamazepine, CLB: clobazam, VPA: valproate, Brk: bromide K, GTCS: generalized tonic-clonic seizures, Sz: seizures

4:1)にて開始したが、開始後10日より発作消失、その後も発作消失を維持し、発作間隔は週1回程度あったものが最大8ヵ月間発作消失期間が持続し、発熱すると必ず半身けいれんを群発していたものがケトン食開始後は発熱してもけいれんが見られないことがあるなど、ケトン食は著効と判断した。

副作用：ケトン食開始後頃より自閉傾向が顕在化したが、DSの自然経過としての年齢的な要素が関与していると思われ、ケトン食との関連は不明であった。その他、特に問題となる副作用の出現はなかった。

長期継続の要因：抗てんかん薬多剤併用による副作用を家族が懸念し、ケトン食開始後に発作が軽減したこと以外に抗てんかん薬を4剤併用から2剤まで減量できたことに満足感があり、長期継続する動機付けとなった。

2. 症例2 (男児) (Fig. 2)

発症月齢：0歳6ヵ月・無熱性左半身けいれん(1分間)で発症した。

臨床経過：初発発作は単発であり脳波異常も見られなかったことより無治療で観察となり、1ヵ月後の0歳7ヵ月時に左優位のGTCSが1時間以上重

積し、VPA開始されるも0歳10ヵ月時に入浴中にGTCS重積し、集中治療室にて人工呼吸管理となり発作頓挫まで9時間を要した。その後も1歳1ヵ月時に発熱に伴うGTCSの群発を起し、その後もおよそ1ヵ月間隔で右または左半身の交代性半身けいれんの群発を有熱時またはテレビ視聴中などを契機に反復したため、CBZ、CLB(clobazam)を追加されるも効果不良であった。母の薬に対する抵抗や“自然主義で治療を受けたい”との希望から、東洋医学専門医を受診し漢方薬(抑肝散)内服やホメオパシー(民間療法)なども開始されたが効果がなく、2歳3ヵ月時に当科を紹介受診した。臨床経過からDSと診断し、臭化カリウム内服追加したところ群発または重積発作が見られなくなり、有熱時のGTCSを月に数回認める程度まで改善した。しかし、言語・運動発達の伸びが悪く、運動失調も認め、母が強く薬の副作用を懸念したために、それ以上の抗てんかん薬増量による発作コントロールを断念し3歳4ヵ月よりケトン食療法導入となった。母の食事に対する希望やメニューの内容などより古典的ケトン食は受け入れられず、アトキンス療法で導入したところケトーススが維持できた1ヵ月後より群発発作がな

なり、日中の発作が消失し夜間の単発発作のみとなった。発作以外の症状としては日常生活の活気が上昇し周囲に興味を持ち始めたほか、睡眠のリズムが確立できるようになった。抗てんかん薬も2剤まで減量できたことで、家族の満足度があった。ただし、食ベムラがあり尿中ケトン体の変動が大きいなど導入早期には効果が不安定であり、軌道に乗るまでに1ヵ月以上を要したことが問題であった。

副作用：覚醒時の発作が消失したことにより日中の不機嫌などが見られなくなり、代わりにやや昼寝の時間が長いなど軽度の眠気があったが、治療中断するほどではなく日常生活にも支障はなかった。

長期継続の要因：家族の薬剤に対する抵抗感が非常に強く、精神運動発達の遅延が薬剤によるものであるという思い込みが強く東洋医学や民間療法に頼るなどの行動が見られた。食事療法はより自然に近い治療法との認識から導入はスムーズであり、その結果発作も改善し精神運動発達の伸びが見られたために、長期継続が可能であった。

3. 症例3 (男児)

発症月齢：0歳3ヵ月・無熱性左半身けいれんで発症した。

臨床経過：発症以後GTCS、左または右半身けいれんを反復し、PB開始されるも発作コントロール不良で0歳6ヵ月、9ヵ月、1歳0ヵ月時にそれぞれ入浴中に交代性半身けいれんの重積を起こしたため、VPA、ZNS、CBZ、CLB、NZZ(nitrazepam)など追加されるも発作は持続した。1歳2ヵ月ころより動作を止め口唇チアノーゼとなる複雑部分発作(complex partial seizure：CPS)も出現し、他院にてDSと診断されSCN1A遺伝子検査も施行され、ミスセンス変異が検出された。ミオクロニー発作も認めるようになり、発作頻度が週単位で持続したために2歳時に当科紹介となった。外来にて臭化カリウム追加したが効果不良であり、2歳7ヵ月より古典的ケトン食療法を導入した。導入直後よりGTCSおよび交代性半身けいれんは消失し、ミオクロニー発作とCPSのみが残存した。抗てんかん薬は臭化カリウム単剤まで減量しても発作増悪なく、ケトン食療法を3歳11ヵ月まで維持したが患児の異常食行動(冷蔵庫から生肉を食べるなど)が見られたことを契機に一旦中断した。中断後しばらくはGTCSの再発なく経過していたが、ミオクロニー発作とCPSの頻度が増し、6歳ころには1日中ボーっとして脳波検査にて非けいれん性重積状態が確認され、有熱時に

GTCSも再発したことから6歳4ヵ月よりケトン食治療を再開し、その後非けいれん性重積発作は消失した。ミオクロニー発作、CPSに対する効果は乏しかったが、主に有熱時のGTCSは明らかに減少し、ケトン食は有効と判断した。

副作用：ケトン食によると思われる副作用は一切出現せず、患児は甘いものを嫌うという嗜好があったため、準備されたメニューはほぼ完食することができた。

長期継続の要因：比較的早期に初回のケトン食治療を導入し、効果が見られたとともに、中止により増悪したという家族の後悔が2回目のケトン食再開後に長期維持する動機付けになったと考えられた。

4. 症例4 (女児)

発症月齢：0歳3ヵ月・有熱時GTCSにて発症した。

臨床経過：初発発作から1ヵ月後の生後4ヵ月に発作再発し、以後はほぼ毎日GTCSを認めるようになった。特に、入浴時にはGTCS重積あるいは群発を起こすようになり、1歳半で部分発作、1歳8ヵ月でミオクロニー発作や非定型欠神発作などの多彩な発作が出現した。VPA、ZNS、PBにて治療されるも効果なく、2歳時にてんかん専門施設にてDSと診断され、SCN1A検査にてナンセンス変異が検出された。その後も同施設で抗てんかん薬治療が継続されたが、4歳時にも重積発作にて入院、数分のGTCSも週数回の頻度で起こし、ミオクロニー発作や非定型欠神発作は1日中数えきれないほど毎日起こっていた。6歳10ヵ月に当科紹介となり、外来での評価にてケトン食の適応と判断し、7歳2ヵ月より古典的ケトン食を導入した。導入当初はケトーシスによる食欲低下と傾眠傾向にて経口摂取が十分に取れず、点滴治療の併用やメニューの再検討など軌道に乗るまでに約1ヵ月を要したが、導入直後よりGTCSが見られなくなりミオクロニー発作などの頻度も50%程度に減少したと判断され、ケトン食は有効であった。しかし、不幸にも10歳4ヵ月時に自宅の浴室にて溺水事故で死亡した。事故当時の発作の有無は不明であった。

副作用：ケトーシスの程度が高いと食欲不振となり経口摂取が進まないという問題点があったが、メニューの再考により食材の変更などで対応したところ食欲も改善し、全量摂取が可能となった。

長期継続の要因：前医で長期間経過観察されていたため抗てんかん薬調整はほぼ手詰まりとなり、特殊治療(ケトン食)への移行の理解が得られやすかつ

Table 3 Types of diet therapy and comparison

	Classical KD	MCT KD	Atkins diet	Low GI diet
Keton ratio	4 : 1	1.2 : 1	1.5 : 1	0.7 : 1
Fat	80%	MCT45%:LCT10%	60%	40%
Carbohydrate	5%	30%	10%	15%
Protein	15%	15%	30%	45%
Merit	Standard Well-known long-term assessment	Mild limit	Natural contents	Carbohydrate limit only
Demerit	Stricts limits	Expensive Diarrhea	Mild limits Unestablished	Normal diet Low recognition Unestablished

KD: ketogenic diet, MCT: medium chain triglycerides, LCT: low chain triglycerides, GI: glycemic index

た。また、日頃の食習慣を母に聞き取ったところ、穀類はほとんど食わず揚げ物やマヨネーズなど脂肪の多い食材を好み、果物が嫌いなどケトン食に好都合の嗜好であったため、長期維持が可能であった。

考 察

ケトン食は、難治性てんかんの子どもが飢餓状態になった時に発作が減少したことを契機に効果が期待され、その明確な機序は未だ不明ではあるもののてんかんの治療法として1921年に確立された⁸⁾が、食事作りの煩雑さや副作用などの問題点、抗てんかん薬の開発が進んだことなどにより次第に廃れていった。しかし施設によっては根強く継続されてきた治療法であり、当施設においても難治性てんかんやてんかん性脳症の患児に対する特殊治療として位置付けている⁹⁾。特に、DSに対するケトン食治療はそれなりの治療効果があり、抗てんかん薬多剤併用無効例や副作用に耐えられない患児などで試されてきた。今回はDSに対するケトン食治療効果について、特に現在進行形の症例で1年以上継続可能で有効であった症例の特徴がどのようなものかを調査した。まず、4症例に共通することとして抗てんかん薬を5~7種類と多剤使用しても発作コントロールが不良であり、それだけでなく全例で抗てんかん薬多剤併用による副作用への不安や不満が患児家族にみられていた。特に、症例2のように家族が薬に強い抵抗感を持ち、てんかん性脳症による活気の低下や発達の停滞などもすべて薬の副作用が関与していると懸念する場合は、服薬アドヒアランスが維持できずに抗てんかん薬調整に難渋していた。ケトン食療法は日々の食事での治療ができ、より自然に近い治療法であるために受け入れられやすく、家族の努力により効果が表れるという実感もあり、特に有効で

あった場合にモチベーションは高まりさらに継続が可能となるという好循環が期待できる。今回の4症例は食事療法について非常に前向きで意欲があり、日々の食事作りを苦しめないという養育者の特徴があった。さらに、患児の特徴としても、食に無頓着であり与えられたものは何でも食べてくれるという性質や、果物や主食類を好まないという嗜好の特徴があり、ケトン食を維持するには好都合であった。当科ではよりケトン食の効果を高めるために可能な限りケトン比4:1の古典的ケトン食を導入するようにしているが、継続が困難であった症例ではこの厳しい制限食を作ることに疲弊してしまったり、患児も少ないレパートリーで飽きてしまい食べなくなるなどがドロップアウトの一因になっていた。今回の4例のうち症例2のみアトキンス療法を導入したが、この症例の経過はDSとしては比較的軽症であったことや、SCN1A 遺伝子変異が陰性であったことから緩徐な制限食であるアトキンス療法の効果を期待した。2000年代にアトキンス食変法の利点や有効性が報告¹⁰⁾されるようになったこともあり、近年では積極的に導入する施設が増え、治療プロトコルも確立されつつある。Table 3にケトン食療法の種類と内訳を示すが、それぞれの利点・欠点があり症例によって使い分けたり、ケトン比も3:1, 2:1などのバリエーション¹¹⁾を工夫することにより、よりその家族と患児にあった食事療法を見つけることができる。ケトン食は疾患の治療法である以上に日々の栄養補給に必要な食事であり、特に長期に継続する場合には成長期の小児の身体発育に必要な栄養摂取を十分考慮する必要がある。

副作用については治療開始後1ヵ月以内に出現する早期症状と、慢性期の症状の両者を慎重に観察す

る必要がある¹²⁾が、いずれも治療を途中で断念するほどの重篤な副作用は稀であるとされている。本検討でも症例4で早期副作用により一時的な食思不振や傾眠などが見られたが、食材の変更などによって一過性に乗り越えることができ、その後長期継続が可能となった。ケトン食療は栄養学的には偏った食事療法であり、特に症例1のように7年以上継続している場合には十分な注意が必要と考えるが、身体発育や血液生化学的検査でも問題なく、抗てんかん薬多剤併用と比較して発作頻度がたとえ同等であっても家族の満足度が高いことより、長期間維持する結果となっていた。

DSにおける難治性てんかん発作は時にlife threateningであり、重積発作の反復は乳幼児期の精神運動発達を阻害する要因であるためになるべく早期の発作抑制が期待される。ただし、過去のデータから¹³⁾も抗てんかん薬だけでは発作抑制は困難であり、むしろ無効な薬剤を整理して副作用の軽減に努めることも重要であることから、ケトン食療は抗てんかん薬無効の最後の選択肢として実施するよりもDSのようなてんかん性脳症に対しては比較的早期から導入する¹⁴⁾ことが、症例によっては必要と考える。今回の4例の検討によって、発作抑制効果だけではなく日常生活における活気の向上や眠気の解消による精神機能の発達などに、ケトン食療法が寄与する部分が多いことが証明された。

結 論

難治性重積発作を反復するてんかん性脳症であるDSの特殊治療としてケトン食療法は有効であり、発作消失のみを目標とせずとも抗てんかん薬多剤併用による副作用の軽減や日常生活の精神活動を向上させ、発達を促すなどの効果も期待され、ケトン食療法による重篤な副作用は長期継続患児でも認められなかった。家族の養育環境や患児自身の嗜好や性格などによっては薬物療法より受け入れやすく、長期継続が可能となる要因であった。

開示すべき利益相反はない

文 献

- 1) **Dravet C, Bureau M, Oguni H et al:** Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *In* Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (Roger J, Bureau M, Dravet C et al ed), pp89-113, John Libbey Eurotext, Montrouge (2005)
- 2) **Sakauchi M, Oguni H, Kato I et al:** Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia* **52**: 1144-1149, 2011
- 3) **Sakauchi M, Oguni H, Kato I et al:** Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia* **52** (suppl 2): 50-54, 2011
- 4) **小国美也子, 小国弘量:** てんかんの最新治療 難治性てんかんに対するケトン食療法の再評価. *小児臨* **63**: 257-264, 2010
- 5) **福山幸夫, 早川武敏, 小国弘量:** ケトン食試行難治性小児てんかん患児の長期予後. 「難治性てんかんの成因と治療に関する研究報告書厚生省神経疾患研究委託費」 pp79-84, 厚生省, 東京 (1984)
- 6) **原美智子, 山口規容子:** 小児のケトン食療法. *小児科* **24**: 1573-1580, 1983
- 7) 「ケトン食の基礎から実践まで: ケトン食に関わるすべての方へ」(藤井達哉編), 診断と治療社, 東京 (2011)
- 8) **Wilder RM:** The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* **2**: 307, 1921
- 9) **小国美也子, 小国弘量:** てんかん治療 Update 研究と臨床の最前線 最新・てんかん診療動向 小児てんかん 難治性てんかんにおけるケトン食療法—古典的ケトン食療法からアトキンス食療法まで— 医のあゆみ **232**: 1056-1061, 2010
- 10) **Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR et al:** Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology* **61**: 1789-1791, 2003
- 11) 「ケトン食の本: 奇跡の食事療法」(丸山 博執筆代表), 第一出版, 東京 (2010)
- 12) **坂内優子:** 疑問解決 小児のみかた 疾患別の診療 神経疾患 難治性てんかん最近ケトン食が見直されていますが, 適応, 投与方法, 注意点を教えてください. *小児内科* **43** 増刊: 814-817, 2011
- 13) **Oguni H, Hayashi K, Awaya Y et al:** Severe myoclonic epilepsy in infants - a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. *Brain Dev* **23**: 736-748, 2001
- 14) **伊藤 進, 小国弘量:** てんかんの新しい治療 小児難治性てんかんに対するケトン食療法「最後の選択肢」から「早期からの選択肢」へ. *Brain Nerve* **63**: 393-400, 2011